ACADEMIE DE PARIS

UNIVERSITE RENE DESCARTES

FACULTE DE MEDECINE XAVIER BICHAT

No 155

Année 1975 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

TRINH DUY ANH

Né le 12.10.1942 à Saïgon (Viêtnam)

Présentée et soutenue publiquement le 1975

Le T. H. A. M.

Sa place dans le traitement de l'insuffisance respiratoire aiguë à forme asphyxique grave des bronchopneumopathies chroniques

Président : G. BROUET, Doyen honoraire de la Faculté de Médecine de Paris, Professeur titulaire de la chaire de clinique de pneumo-phtisiologie

ACADEMIE DE PARIS

UNIVERSITE RENE DESCARTES

FACULTE DE MEDECINE XAVIER BICHAT

Année 1975 N°

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

TRINH DUY ANH

Né le 12.10.1942 à Saïgon (Viêtnam)

Présentée et soutenue publiquement le 1975

Le T. H. A. M.

Sa place dans le traitement de l'insuffisance respiratoire aiguë à forme asphyxique grave des bronchopneumopathies chroniques

---

Président : G. BROUET, Doyen honoraire de la Faculté de Médecine de Paris, Professeur titulaire de la chaire de clinique de pneumo-phtisiologie

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes COMPATRIOTES ,

A ma MÈRE et à mon PÈRE ,

FIDÈLEMENT -

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548124_0042

A Monsieur le Professeur G. BROUET

Professeur de Clinique de Pneumo-Phtisiologie,
Médecin des Hôpitaux,
Doyen honoraire de la Faculté de médecine de Paris, qui m'a fait le grand honneur d'accepter de présider cette thèse, et qui a réservé à ses élèves un acceuil constamment bienveillant.

A Monsieur le Professeur P. DUROUX

Médecin des Hôpitaux,
Responsable de la Réanimation respiratoire de Laënnec. Qu'il soit remercié de l'acceuil amical ; ainsi que de son enseignement fait d'exigence scientifique et de clarté de synthèse.

A toute l'équipe, dynamique et amicale, de la Réanimation respiratoire du service de Pneumologie de Laënnec, médecins, infirmières et techniciennes.

Particulièrement
A Monsieur le Docteur NGUYỄN - DUY - MUỒN ,

Phtisioloque des services publics, qui a transmis sans compter toute sa longue expérience à tous ses puînés. Monsieur, je m'efforcerais de ne pas oublier cette attitude de générosité franche.

PLAN DE L'EXPOSÉ :

-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-

-- Introduction.

A.- Première partie = Description du Tham.
   I. Historique.
   2. Propriétés physico-chimiques.
   3. Mécanismes d'action.biochimiques.
   4. Diffusion.
   5. Excrétion.
   6. Propriétés pharmacodynamiques : effets sur les fonctions rénale, respiratoire, cardiocirculatoire, etc...
   7. Applications cliniques : principe ; les autres substances tampons comparée au Tham ; diverses indications thérapeutiques.

B.- Deuxième partie = La place du Tham dans le traitement des insuffisances respiratoires aiguës à forme asphyxique sévère des BPCO.
   I. Les observations des malades.
   2. Discussion sur les effets du Tham dans l'insuffisance respiratoire aiguë à forme asphyxique sévère et compliquée :
      a) Sur l'hypertension artérielle pulmonaire ;
      b) Sur les troubles du rythme et de la conduction cardiaques ;
      c) Sur la contractilité du myocarde ;
      d) Sur les manifestations neuro-psychiques ;
      e) Sur les manifestations rénales .

-- Conclusion.

-- Bibliographie.

-o-o-o-o-o-o-o-o-o-

I N T R O D U C T I O N

-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-

— Dans le cadre de la réanimation d'urgence des poussées d'asphyxie aiguë graves des bronchopneumopathies chroniques obstructives, la plupart des auteurs accordent un rôle primordial au traitement étiologique du facteur déclenchant et, dans une moindre mesure, au traitement physiopathologique par la ventilation mécanique assistée. Cependant les résultats de ces deux catégories de traitement sont, en général, longs à obtenir.

Or l'acidose respiratoire aiguë, lorsqu'elle est intense et surtout lorsqu'elle est à la fois brusque et intense, peut produire par elle-même ses propres conséquences sur différentes fonctions homéostasiques de l'organisme. La grande acidose aiguë, respiratoire ou métabolique, peut déprimer en particulier la contractilité du myocarde, la conduction du tissu nodal et le tonus vasomoteur des microvaisseaux : ces complications cardiocirculatoires de l'acidose aiguë profonde nécéssitent alors un traitement symptomatique d'urgence par perfusion intraveineuse d'un alcalinisant à action rapide et intense.

Le but de ce travail partiel et pratique est de contribuer à l'étude de la nature du Tris-hydroxyméthyl-aminométhane (THAM) et de situer sa place et son rôle dans le traitement des poussées asphyxiques aiguës graves survenant chez les insuffisants respiratoires chroniques.

— Mais en fin de compte, on ne doit pas oublier que les résultats de tous ces traitements — symptomatique, physiopathologique et celui du facteur déclenchant — ne pourraient que restaurer une fonction ventilatoire déjà en défaillance chronique, et, statistiquement, n'influencent que de très peu le pronostic lointain des IRC.

Ce qui révèle, à rebours, la signification essentielle du traitement préventif de ces insuffisants respiratoires chroniques par bronchite chronique.

Les victoires de la réanimation respiratoire sont superficielles et provisoires dans ce groupe de malades, et ne doivent donc pas masquer l'aspect essentiel du problème : l'aspect préventif, social, de la bronchite chronique.

A.- Première partie : Description du Tham.

-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-

I) Historique

I) Historique : Jusqu'au début des années 50, les médecins n'envisageaient, en gros, en clinique que les déséquilibres acido-basiques d'origine métabolique, principalement l'acido-cétose diabétique, tandis qu'un malade avec insuffisance respiratoire était en général considéré comme au-dessus des moyens thérapeutiques de l'époque ; d' autre part, s'inspirant des travaux de Van Slyke (I9I7)— selon qui l'acidose est reconnue et mesurée par la détermination de la concentration des bicarbonates plasmatiques—, la diminution de la "réserve alcaline" était habituellement synonyme d'acidose, et, en conséquence, les acidoses étaient corrigées exclusivement par le bicarbonate de sodium.

En biologie, par contre, outre le bicarbonate de sodium, les substances tampons organiques ont été également expérimentées. Pardee et Krebs furent les premiers (I949) à utiliser, in vitro, une substance tampon organique : la diéthénolamine, permettant lorsque le CO_2 est produit en excès par des processus métaboliques, de maintenir constante la pression partielle de ce gaz, suivant l'équation $R-NH + H_2O + CO_2 \rightleftharpoons CO_3H^- + R-NH_2^+$. Dans le même but, une autre base organique, le Tham, a paru préférable ; en effet cette base est puissante, mais comporte en outre les grands avantages d'être très stable, non dégradée, et faiblement toxique à petite dose. Le Tham a été ainsi utilisé en enzymologie par Gomori (I944), dans les cultures de tissu par SWim (I955), dans le transport du Poisson vivant, en eau de mer et en bacs fermés, par Mac Ferland (I958).

Nahas et Coll depuis I959 ont entrepris l'étude méthodique de l'activité biologique du Tham, après avoir constaté en I957 qu'il prévient, in vitro, les effets dépresseurs de l'acidose sur le coeur isolé. Cet auteur, le premier, a montré que le Tham pouvait être utilisé in vivo pour corriger l'acidose hypercapnique aiguë obtenue chez le chien par oxygénation en apnée, c'est à dire avec rétention totale du CO_2 produit par l'organisme. Cette propriété de neutralisation d'un excès de CO_2 a été utilisée en thérapeutique humaine par certains auteurs pour la réanimation d'urgence des acidoses hypercapniques aiguës profondes ou compliquées. Le Tham, ultérieurement, a été utilisé dans le traitement des acidoses métaboliques : acido-cétoses diabétiques ; acidoses rénales ; acidoses secondaires à des transfusions abondantes de sang citraté ; acidoses de l'hypothermie et circulations extracorporelles prolongées ; acidoses gravissimes de l'arrêt cardiaque, etc... Tous ces travaux ne doivent pas faire oublier que certaines actions biologiques du Tham (ou de ses dangers), notamment les actions intracellulaires et les actions sur les enzymes, ne sont pas encore complètement connues.

2) Propriétés physico-chimiques.

Le Tham est un amino-alcool univalent. Sa formule chimique est : $(OH - CH_2)^3 \equiv C - NH_2$. Son nom chimique est le 2-amino-2-(hydroxyméthyl)-I,3-propanediol, communément appelé Tris (hydroxyméthyl) aminométhane, abrévié en T.H.A.M. ; ses synonymes sont inappropriés et sont abandonnés : trisaminol, trisamine, trométhamine, tris-buffer, tris.

De poids moléculaire I2I, cet amino-alcool est facilement utilisable sous sa forme cristalline à haut degré de pureté. Ce corps cristallin est rapidement et hautement soluble dans l'eau (550mg de Tham peut-être dissous dans 1ml d'eau à la température ambiante), assez soluble dans l'acétone, mais peu soluble dans la graisse , l'alcool et

le chloroforme, et à peu près insoluble dans l'éther. A cause de ses liaisons hydrogènes intramoléculaires très stables à la température ambiante, le Tham cristallin est stable durant plus de I2 ans, le Tham en solution est stable durant plus de 3 mois ; il absorbe un peu le CO_2 de l'atmosphère. En solution, il est un agent chélateur qui capte faiblement l'argent, l'aluminium, le zinc et le cuivre. Contrairement aux carbonates et phosphates, il ne précipite pas les sels de calcium ; toutefois, à cause de sa forte alcalinité, il érode le verre conventionnel des récipients.

En solution, son degré d'ionisation varie avec la température et le pH de la solution: à 37°C et à pH 7,40 (celui du plasma), 70% du Tham est ionisé ; à pH 6,90 (celui du liquide hyaloplasmique de certaines cellules), 90% du Tham est ionisé. Du point de vue osmotique, malgré son quasi-absence en Na, le Tham ionisé apporte à l'organisme un cation Tham-H+ osmotiquement équivalent au cation Na+ du bicarbonate de sodium et du lactate de sodium.

La solution disponible en commerce contient en moyenne 36,6g/l de Tham, 302 à 315 milliosmoles, 248 à 260 mEq/l d'alcalinité, I,72g/l de NaCl, et a un pK de 7,84 et un pH de I0,6 à 37°C.

3) Mécanismes d'action.

Selon la définition théorique de Bronstedt, le Tham est une base ($R-NH_2$) car il capte un proton H+ des acides (HA). Dans l'organisme, le Tham ionisé capte un proton (H+) du CO_2 dissous et forme du bicarbonate : Tham + H_2O + $CO_2 \rightleftharpoons$ Tham H+ + CO_3H^- .

Cette réaction schématique est réalisée en deux temps :

$$\text{Tham} + H_2O \rightleftharpoons \text{Tham H+} + OH^- \quad (I)$$

$$\text{Tham H+} + OH^- + CO_2 \rightleftharpoons \text{Tham H+} + CO_3H^- \quad (2)$$

Le rendement de la Ière réaction varie avec le pH du milieu (in vivo comme in vitro) ; la 2è réaction montre que le Tham aboutit au bicarbonate sans introduction de Na , contrairement au bicarbonatede sodium et au lactate de sodium.

Le mécanisme d'action alcalinisante du Tham est donc double, d'une part par réduction de la concentration de H+ , d'autre part en transformant le CO_2 de production endogène en CO_3H^- et en éliminant ce CO_3H^- par les reins. L'alcalose ainsi créée est qualitativement mixte, et donnerait au Tham un avantage théorique sur le bicarbonate de so-dium quand l'élimination pulmonaire de CO_2 est diminuée. En réalité cette destruction physico-chimique du CO_2 est minime, négligeable par rapport à la capacité d'élimination de CO_2 des poumons (normalement un peu plus de 98% des I.000 mEq/h d'ions H+ de production endogène sont liés à l'anion volatil carbonique, la production d'acides non volatils n'étant que de 2 à 3,5 mEq/h); plus encore, sur l'organisme en entier (et non du seul point de vue physico-chimique), le Tham a un effet dépresseur important sur la respiration quand on le perfuse à forts débits : il entraîne dans ces conditions, une diminution de la ventilation avec une diminution de la SaO_2 et une augmentation de la $PaCO_2$.

Au total, malgré un effet alcalotique physico-chimiquement double, le mécanisme d'action biologique principal du Tham est d'être un accepteur direct de protons H+ ; de ce point de vue, par rapport au bicarbonate et au lactate de sodium, le Tham est très avide d'ions H+ , car dans les conditions de pH existant dans l'organisme (pH 7,40 ± 0,02 dans les liquides extra-cellulaires), le pK 7,84 du Tham lui permet -

d'exercer une action alcalinisante directe nettement plus puissante par rapport au pK du bicarbonate (6,I) et au pK du lactate (3,6).

les éventuels autres mécanismes d'action du Tham, par exemple celui de déplacement de certains protéines et enzymes transportés par l'albumine plasmatique et par les organites cellulaires, ne seraient dans l'état actuel des connaissances, que des déductions hypothétiques, sans base expérimentale actuellement.

4) Diffusion. a) L'existence d'une pénétration cellulaire du Tham. Le volume de diffusion du Tham a été étudié par Holmdahl et Nahas. Chez le chien et le chat binéphrectomisés, il correspond à 20% ± 1 du poids du corps à la I0è minute, à 32% ± 2 à la 30è minute, à 55% ± 9 en 4 heures, soit presque l'eau totale du corps.

Robin, en mesurant le "pHi" par la méthode de DMO chez le chien en entier (5,5 - diméthyl - 2,4 - oxazolidinedione), a constaté une nette élévation du "pHi" à la 60è minute d'une perfusion de I50 mM de Tham (500ml de Tham 0,3M); avec la même méthode de mesure du "pHi", cet auteur constate que la perfusion de bicarbonate de sodium n'élève que de très peu le "pHi". De même, Bénichoux et Coll ont montré expérimentalement l'effet "anti-acidose" cellulaire prédominant du Tham : ces auteurs ont en effet constaté que la résistance à l'arrêt circulaire, source de production accrue d'acide lactique, pouvait être augmentée par des perfusions de Tham et que l'on pouvait obtenir ainsi, sous hypothermie et sans CEC, des arrêts circulatoires et cardiaques très prolongés. La distribution intracellulaire du Tham est encore prouvée par son action de protection des altérations cellulaires résultant de l'hypoxie sanguine et cellulaire ; ainsi Hall (sur foie de rat) et Zimmerman (chez les brûlés humains) ont constaté que la perfusion de Tham permet de prévenir les altérations précoces de l'hypoxie sur les systèmes d'enzymes des mitochondries, des microsomes ; ces auteurs ont déduit que la pénétration cellulaire du Tham peut rendre compte de cette action de protection des effets de l'hypoxie sur les enzymes cellulaires.

La pénétration cellulaire du Tham ne peut se faire que sous forme non ionisée. Dans les cellules, le Tham s'ionise à 90% du fait du "pHi" bas (liquide cytoplasmique : 6,70 ; mitochondries : 7,00 ; lysosomes : 2,50), entraînant une alcalose intracellulaire et de ce fait peut être une sortie du Ki.

Toutefois il faut tenir compte des faits suivants, dans l'évaluation du phénomène de pénétration cellulaire du Tham :

I. Le Tham n'a pas le monopole de pénétration cellulaire.

Swan a étudié le volume de diffusion du bicarbonate de sodium perfusé : les 3/4 de sodium et les 2/3 des bicarbonates restent extracellulaires, le reste pénètre dans les cellules ou est éliminé par les reins. Adler a confirmé l'existence de la pénétration cellulaire du bicarbonate de sodium et de son action alcalinisante sur le milieu intracellulaire dans les 2 heures qui suivent son injection. Toutefois, Robin, en mesurant le "pH intracellulaire" par la méthode de DMO, a constaté que la perfusion de 500 ml de Tham 0,3 M élève nettement le "pH i" à la 60è minute, alors que le bicarbonate n'élève que de très peu le "pH i".

2. En situation d'acidose, l'alcalinisation des cellules est-elle un geste utile ?

La régulation acide-base intracellulaire a été étudiée

par Irvine et Adler. Adler a constaté qu'une acidose extracellulaire n'abaisse le pH i que lorsque le pH e est inférieur à 6,85 (inférieur à 7,00 selon Irvine) ; qu'une alcalinisation des liquides extracellulaires, que ce soit par abaissement de la $PaCO_2$ ou par élévation des bicarbonates, entraîne une alcalinisation intracellulaire d'intensité proportionnelle ; et surtout que la $PaCO_2$ exerce une influence plus intense sur le pH i que la concentration extracellulaire en bicarbonates: :de ce fait, la compensation respiratoire d'une acidose métabolique aiguë peut induire rapidement une alcalose intracellulaire ; dans l'acidose respiratoire aiguë, la compensation rénale est au contraire très lente, et pendant que celle-ci s'effectue les cellules se trouvent en état d'acidose.

3. En plus de son action alcalinisante intracellulaire prépondérante, le Tham exerce-t-il d'autres actions utiles dans les cellules ? Hall et Zimmerman ont établi que la pénétration cellulaire du Tham peut rendre compte de son action de protection des effets (précoces) de l'hypoxie sur les systèmes d'enzymes des mitochondries et microsomes ; selon Zimmerman, le Tham réduit les taux des acides pyrmiques et lactiques en produisant une normalisation du système Déshydrogénase lactique. Laborit a déjà constaté que les effets du Tham sur le foie sont sensiblement la même que ceux de l'adrénaline, et il lui semble qu'il peut s'agir d'une activation de Phosphorylases ; en I967 Nahas a précisé que le Tham neutralise l'effet d'inhibition de l'acidose sur l'adénylcyclase, enzyme qui conduit à la formation de l'AMP cyclique. Dans une autre série d'expériences, portant sur le diaphragme de rat et sur les hématies, Nahas a constaté que le Tham neutralise l'effet d'inhibition de l'acidose sur la Phosphofructokinase, enzyme du cycle glycolytique de Krebs. G.Duchesne (I962), a pensé que ce seraient la pénétration cellulaire et les actions sur les enzymes du Tham, qui expliqueraient son action favorable dans les chocs hémorragiques tardifs et résistants aux moyens habituels de la réanimation.

b) Quant à l'effet alcalinisant extracellulaire, Irvine a comparé l'action des solutions équimolaires (0,3M) du bicarbonate de sodium, du lactate de sodium et du Tham sur l'acidose métabolique aiguë expérimentale provoquée, chez des rats binéphrectomisés, par la perfusion de HCL 0,3N. Il a constaté que bicarbonate et lactate ont abouti aussi rapidement l'un que l'autre, à la restauration d'un pHe normal, alors que sous l'effet du Tham le pHe n'a pu être remonté au-dessus de 7,30. Cette expérience suggère qu'en solutions équimolaires , le Tham exerce in vivo un peu moins d'effet alcalinisant extracellulaire que le bicarbonate et le lactate de sodium. Effectivement, le Tham 0,3M fournit in vitro 2I0 mEq/l de CO_3H- à pH 7,40 ; le lactate molaire fournit I.000 mEq/l de CO_3H- ; le bicarbonate isotonique (I4‰) fournit I66 mEq/l de CO_3H-, le bicarbonate dit semi-molaire, à 30‰ : 357 mEq/l, le bicarbonate molaire (84‰) : I.000 mEq/l.

c) Le Tham pénètre très lentement dans le LCR. Chez le chien mis en condition respiratoire constante, l'injection de Tham élève le pH du LCR. A l'inverse, la perfusion de bicarbonate produit une augmentation du pH, du CO_3H- et modérément de la P_aCO_2 dans le sang , mais une diminution du pH et une élévation du PCO_2 dans le LCR. Ces différences pourraient rendre compte de l'amélioration de l'EEG dans l'encéphalopathie respiratoire après perfusion de Tham, et des symptômes cliniques neuro-psychiques apparus après perfusion de bicarbonate dans les acidoses métaboliques (Posner et Plum, I967).

5) Excrétion.

Le Tham s'élimine par les reins sous forme de cation $ThamH^+$, sans avoir subi aucune transformation métabolique. L'élimination rénale du Tham est rapide, elle débute à la 20è minute de la perfusion, 70% du Tham est rejeté en 3 heures, les 30% restant seront éliminés au bout de 24 heures.

Vis à vis des reins, le cation Tham H+ se comporte très différemment du cation Na+. Le bicarbonate et le lactate apportent de fortes quantités de Na (I66 mEq/l de bicarbonate à I4% , 360 mEq/l de bicarbonate à 30% , 500 mEq/l de bicar semi-molaire à 42% , I.000 mEq/l de bicar molaire à 84% , I.000 mEq/l de lactate molaire à II2%). Or le cation Na+ est en partie réabsorbé par les cellules tubulaires, tout particulièrement s'il existe un état d'hyperaldostéronisme, entraînant de ce fait une hyperhydratation extracellulaire avec son danger éventuel d'oedème pulmonaire de surcharge. Le Tham, dont le cation Tham H+ n'est pas réabsorbé par les cellules tubulaires, ne comporte pas cet inconvénient ; mais ceci n'est vrai qu'en l'abscence d'insuffisance rénale qui aboutirait également à la rétention du cation indosé Tham H+ osmotiquement actif et donc au même danger de surcharge volhémique (en situation d'insuffisance rénale, il faut en outre tenir compte de la pénétration cellulaire du Tham, laquelle peut accroître l'hyperhydratation cellulaire déjà créée par l'insuffisance rénale.)

6) Propriétés Pharmacodynamiques.

a) Actions sur la fonction rénale.

Nahas en perfusant du Tham marqué au CI4 aux animaux, a trouvé chez eux :

-- Une augmentation rapide et importante de la diurèse. Sa forme cationique non réabsorbable explique que le Tham soit dans une certaine mesure un diurétique osmotique, provoquant une augmentation de la clearance osmolaire avec une clearance de l'eau libre qui demeure négative.

-- Une action directe sur les cellules tubulaires distales, car :

.- la clearance du Tham est voisine de la clearance de l'inuline, mais parfois supérieure.

.- le Tham multiplie environ par dix l'excrétion rénale de CO_2 ; or le débit de la diurèse est favorisée par l'élévation de la PCO_2 urinaire : plus la PCO_2 urinaire est élevée, plus la diurèse augmente.

.- dans certains cas, la quantité de K+ excrété est supérieure à celle filtrée par les glomérules ;

.- l'élimination urinaire du CO_3H^- est plus importante que celle du Na+ et du Cl- ;

.- enfin quelques cas de "dégénérescence hydropique" ("néphrose osmotique") ont été constaté après l'emploie de solution hypertonique de Tham, caractérisée par une turgescence et une clarification des cellules épithéliales tubulaires proximales, mais n'entraînant pas d'insuffisance rénale aigue.

Samiy et Merrill ont essayé d'expliquer cette action directe sur les cellules tubulaires de la façon suivante. Lorsque la dissociation de l'acide carbonique libère un ion H+ et un ion CO_3H^-, l' ion H+ est tamponné par le Tham et entraînant de ce fait une diminution des ions H+ dans les cellules tubulaires ; or ces ions H+ y sont nécessaires aux échanges entre Na+ et H+ d'une part et à la réabsorption tubulaire

du CO_3H^- d'autre part, d'où une élimination urinaire relativement importante du CO_3H^-.

Quoi qu'il en soit des théories explicatives, retenons que sur le plan des faits, le Tham provoque, expérimentalement, une diurèse hydrique puissante, et une forte élimination des ions Na^+, Cl^-, CO_3H^-, et surtout K^+ avec alcalinisation des urines.

b) Action sur la fonction respiratoire.

En expérimentation animale, Giroux a montré que la perfusion continue de Tham chez le chien provoque immédiatement une diminution de l'amplitude et du rythme respiratoire. Nahas constate que sur des chiens au repos et respirant dans une atmosphère contenant 5% de CO_2, le Tham provoque une forte diminution de la ventilation au dépens de l'air courant. Enfin la détermination de la DL_{50} chez la souris (0,60g/Kg par injection IV directe et rapide) montre que l'animal meurt par arrêt respiratoire (Giroux).

c) Action sur le débit sanguin cérébral.

Le surdosage de Tham en provoquant une alcalose métabolique aiguë, entraîne outre une dépression respiratoire, une diminution du débit sanguin cérébral avec diminution d'apport d'O_2 au cerveau.

d) Action sur les fonctions cardiovasculaires.

Giroux a montré qu'une perfusion continue et lente d'une dose de 50 mg/Kg de Tham à un chien anesthésié, ne provoque pratiquement pas de modifications de la pression carotidienne et de l'ECG.

Au contraire des injections IV directes et rapides de doses croissantes de 10 mg/Kg, 25 mg/Kg et 50 mg/Kg à 30 minutes d'intervalle entre chacune d'elles ; l'injection de 10 mg/Kg entraîne d'une part une très légère élévation de la pression carotidienne qui se maintient sans nouvelle augmentation après les injections des deux autres doses, d'autre part une ralentissement discret et passager du rythme cardiaque après la première dose de 10 mg/Kg, puis pour les doses suivantes de 25 et de 50 mg/Kg une légère accélération du rythme cardiaque.

L'expérimentation animale semble dans ce cas confirmer l'expérience clinique : en pratique clinique, une correction thérapeutique de l'homéostasie, en l'occurence d'une acidose, a toujours intérêt à être réalisée de façon progressive.

e) Effet sur la glycémie.

Bennet et Terrail ont montré que chez le chien normal, l'administration de Tham 0,3M à la dose de 10 mM/Kg en une seule injection IV, provoque une chute de la glycémie de 40 à 50% dans les 20 minutes qui suivent l'injection ; puis la glycémie revient à la normale en 2 heures. Le Tham peut provoquer une sérieuse hypoglycémie s'il est administré pendant longtemps. Le Tham agirait ainsi en facilitant l'action de l'insuline.

f) Effet sur les électrolytes.

Comme il n'existe pas de dosage de routine du Tham, une partie des bases assurant l'osmolarité extracellulaire va donc rester indosée. Or chez certains malades en état de choc et en état d'acidose grave il existe souvent un indosé anionique : la perfusion du Tham chez ces malades rendra très difficile l'interprétation des bilans électrolytiques, du fait de la coexistence d'un indosé anionique et d'un indosé cationique.

7) Applications cliniques.

a) Principe : L'action d'un tampon est de nature symptomatique ; celle du Tham est relativement rapide et fugace. Le but d'un

traitement alcalisant symptomatique est de rétablir à la normale l'équilibre acide-base humoral en attendant l'institution d'un traitement étiologique qui est d'une nécessité fondamentale, essentielle, mais aux résultats longs à obtenir.

L'administration d'un tampon est indiqué par l'existence d'une rétention d' "acides fixes", lesquels, d'une part ne peuvent être éliminés par la ventilation car l'élimination des ions H+ est une fonction du rein., d'autre part l'élimination rénale de celles-ci est relativement lente. Or le phénomène d'acidose lorsqu'il est suffisamment intense et prolongé, produit ses propres conséquences sur différentes fonctions de l'organisme, conséquences souvent multiples, intriquées et qui peuvent aggraver brusquement et rapidement l'évolution d'ensemble d'une maladie.

Nous verrons que dans le cas particulier de la réanimation respiratoire, le Tham doit être en principe réservé aux situations d'acidose mixte décompensée grave, c'est-à-dire pratiquement chez les insuffisants respiratoires décompensés chez qui la ventilation artificielle (traitement physiopathologique) s'avère insuffisante pour ramener le pH à la normale.

b) Les autres substances tampons comparées au Tham.

== Le bicarbonate de sodium est un acide faible CO_3H_2. Cet acide est présent dans l'organisme sous trois formes : combinée à l'eau CO_3H_2, dissous CO_2(d), volatil CO_2(g). La somme de CO_2(d) et de CO_3H_2 est proportionnelle à la $PaCO_2$.

Le CO_2 est produit en permanence par le métabolisme tissulaire au taux assez constant de 15 mM/mn et éliminé par les poumons. Les ions H+ augmentent la formation de CO_2 :

$$H^+ + CO_3H^- \longrightarrow CO_3H_2 \longrightarrow CO_2 + H_2O$$

et augmente par conséquent l'élimination respiratoire de CO_2. Une fonction respiratoire normale est donc nécessaire pour que cette réaction n'évolue pas, sous l'effet d'un apport H+ , vers une hypercapnie ; dans l'acidose métabolique pure, l'hyperventilation est physiologique et, à elle seule peut entraîner une réduction notable de la $PaCO_2$.

Dans le cadre de l'acidose métabolique aiguë, l'avantage du Tham sur le bicarbonate serait triple :

.- effet alcalotique mixte du Tham ;

.- espace de diffusion du Tham (70% de la dose après 3 heures) supérieur à celui du bicarbonate, ce qui implique que le passage intracellulaire du Tham est plus important ;

.- le Tham est mieux supporté chez les malades en état d'hyperaldostéronisme.

== Les médicaments tampon à anion métabolisable comportent essentiellement des acétate, glutamate, citrate, cétoglutarate et lactate de sodium ; ils sont rapidement métabolisés en CO_2 + H_2O et aboutissent mole par mole à la formation de bicarbonate.

L'anion lactate est métabolisé principalement par le foie et le myocarde, transformé en glycogène d'une part et surtout d'autre part en CO_2 + H_2O. Une fonction hépatocytaire normale est donc nécessaire pour éviter une hyperlactatémie ; l'acidose lactique des états de choc est évidemment une contrindication absolue du lactate de sodium.

Inconvénients du lactate de sodium :

.- le pK du lactate étant de 3,6 son pouvoir tampon direct est pratiquement nul ;

.- la solution molaire du lactate est hypertomique et contient 23 g/l de Na, le risque de surcharge volhémique et

d'OAP est au maximum ;

Inversement la solution molaire du lactate, apportant beaucoup de tampons (I.000 mEq/l) pour peu de liquide, agit très rapidement. Ainsi dans les troubles majeurs du rythme et de la conduction cardiaque par hyperkaliémie et (ou) par acidose, le lactate molaire peut transformer la situation en moins d'une heure.(Carli).

c) <u>Indications thérapeutiques</u> du Tham, autres que la réanimation respiratoire.

-- <u>L'arrêt cardiaque :</u> le tamponnement par le tham de l'acidose métabolique gravissime qui accompagne l'arrêt cardiaque, permet de réduire l'action inhibitrice de l'acidose et de l'hyperkaliémie sur le myocarde et sur le tissu nodal, favorise la reprise des battements cardiaques spontanés ou tout au moins favorise et la défilrillation électrique et l'action des drogues sympathomimétiques. En outre le Tham ne surcharge pas en sodium un organisme déjà virtuellement en insuffisance rénale, dans les cas où l'arrêt cardiaque et l'état de choc ont été suffisamment prolongés.

Clark parmi I3 cas d'arrêt cardiaque, en a cité un survenant chez un malade âgé de 23 ans dont la fibrillation ventriculaire, résistante à plusieurs tentatives de défilrillation électrique, a pu être défibrillée après l'administration de 600 ml de Tham 0,3 M.

Bénichoux a effectué des expériences sur l'arrêt cardiaque sans circulation extracorporelle, en hypothermie et sous perfusion de Tham. Après un arrêt cardiaque d'une heure, entre I8° et 2I° C, cet auteur a constaté une défilrillation spontanée du coeur et une reprise des battements cardiaques.

-- <u>Circulation extracorporelle</u> : les causes d'acidose sont ici multiples et tous les types d'acidose peuvent être réalisés : clampages vasculaires prolongés, transfusions massives, surtout état de choc lié à l'hypoxie et à l'hypoperfusion tissulaire.

Durant la phase d'hypothermie, le débit cardiaque diminue de 30 à 50% (Moore) ; durant la phase de réchauffement, des territoires auparavant exclus sont "lavés" et une hyperlactacidémie apparaît.

L'acidose respiratoire est exceptionnelle durant la CEC. Elle est relativement plus fréquente durant la période post-opératoire, liée d'une part à une dépression centrale (anesthésie, hypothermie ...) et d'autre part à des lésions de type ischémique de la membrane alvéolo-capillaire. La période post-opératoire est, en outre, souvent compliquée par un syndrome de bas débit cardiaque, lié à l'insuffisance cardiaque préexistante, à l'hypoxie, à des troubles du rythme.

Aussi l'administration du Tham doit-elle être effectuée d'une manière systématique pour contrôler l'acidose qui se développe au cours de la chirurgie cardiaque (Dubost).

-- <u>Transfusions massives et rapides de sang.</u>

Le sang humain conservé dans la solution ACD subit une glycolyse. Trois semaines après le prélèvement, le sang conservé atteint en moyenne un pH de 6,40.

Nahas a montré expérimentalement que des transfusions rapides et massives entraînent une acidose métabolique gravissime, responsable d'arrêt cardiaque mortel. Nahas préconise d'autre part l'addition de 25 mg d'héparine, 20 mM ou 65 ml de Tham 0,3 M et 6 ml de $CaCl_2$ à I0% pour chaque flacon de 500 ml de sang conservé sur 75 ml de solu -

tion ACD de formule A, utilisé dans la chirurgie cardiaque avec CEC.

-- Acidoses rénales.

Michon et Coll. ont constaté que la correction de l'acidose rénale par le Tham est constante et rapide, mais peu durable. . Ils n'ont pas noté de complication hyperkaliémique (2 cas d'hyperkaliémie de Samiy). Leurs doses de Tham ne dépassaient pas 300 mg/Kg de poids.

Dans le "crush syndrom", l'électrocution et les brûlures profondes, ces auteurs préconisent l'emploi du Tham à titre préventif en vue d'éviter la précipitation tubulaire de l'hémoglobine et de la myoglobine, celles-ci étant favorisées par l'acidose urinaire. En outre, l'action de diurèse osmotique du Tham assure une diurèse suffisante sans risque excessif de surcharge volhémique.

Zimmerman a administré du Tham 0,3 M à 24 brûlés graves (60% de la surface corporelle) en association avec du Rhéomacrodex. Cette thérapeutique était continuée selon les besoins jusqu'à 5 - 6 jours. La quantité de Tham administrée par Zimmerman était calculée pr corriger l'acidose métabolique existante.

Hinshaw a obtenu des résultats efficaces et frappants dans 6 cas de brûlures profondes compliquées d'acidose respiratoire surajoutée par oedème pulmonaire dû à l'inhalation de fumée. Les brûlures profondes des tissus provoquent une hémolyse importante et de l'hémoglobinurie. Avec la thérapeutique parentérale classique, la diurèse est diminuée et les urines sont acides pendant les deux ou trois jours qui suivent la brûlure . Or l'urine acide augmente le risque de précipitation de l'hémoglobine dans les tubes rénaux, ce qui entraîne une nécrose tubulaire. Le Tham produit une augmentation rapide et prolongée du pH urinaire ; de plus son action de diurèse osmotique assure une bonne diurèse sans qu'il soit nécessaire de produire une surcharge liquidienne, laquelle serait en effet néfaste chez de tels malades comportant insuffisance rénale en puissance et oedème pulmonaire de nature probablement lésionnelle. Ainsi, le Tham est probablement le moyen idéal pour empêcher que l'hémolyse et l'hémoglobinurie soient suivies de nécrose tubulaire au cours des brûlures profondes.

Hinshaw administre le Tham après avoir rétabli la pression artérielle systémique et l'hématocrite à la normale avec une solution d'albumine. La quantité totale de Tham ne doit pas excéder la moitié de la solution salée isotonique requise et calculée d'après la formule d'Evans, ni être inférieure à la moitié de celle-ci. En pratique, un litre de Tham 0,3M perfusé pendant deux à trois heures est en général suffisant ; cependant si l'urine redevient acide et la diurèse diminue, une nouvelle dose devrait être administrée.

Du point de vue de l'expérimentation animale, Henschler a montré que la formation d'oedème cutané causé par les brûlures est partiellement inhibée (40 à 80%) par une seule perfusion de Tham 0,3M, et qu'une dose équivalente de bicarbonate n'avait aucun effet sur l'oedème cutané des brûlures. Henschler a constaté, d'autre part, l'efficacité de la perfusion de Tham dans le traitement de l'oedème pulmonaire produit expérimentalement par l'inhalation de bioxyde d'azote et d'ozone.

-- Acidoses diabétiques.

Larcan a utilisé du Tham à la dose de 300 mg/Kg chez des malades présentant un diabète "insulino-résistant". Cette action du Tham serait actuellement expliquée :

.- soit par le fait que le Tham déplace l'insuline au niveau des protéines sériques,

.- soit par l'altération des mécaniques d'action de l'insuline, provoquée par une acidose intra et extracellulaire (l'acidose inhibe notamment l'activité de l'adénylclase, Nahas.)

-- Intoxications.

L'intérêt du Tham dans le traitement des intoxications est dû :

.- à son action de diurèse osmotique ;

.- à son pouvoir alcalinisant des secteurs extra et intracellulaire, et de l'urine, corrigeant l'acidose métabolique produit par certains toxiques et favorisant l'élimination urinaire des toxiques solubles en milieu alcalin ;

.- à sa liaison avec les protéines plasmatiques, entrant ainsi en compétition avec certains agents toxiques.

Ces propriétés sont surtout démontrées dans les intoxications barbiturique et salicylée. Dans les intoxications par la quinine, les troubles de dissociation auriculo-ventriculaire ont été corrigés par le Tham.

-- Acidoses du nourrisson et du petit enfant.

L'introduction du Tham en réanimation infantile a suscité des réticences qui s'expliquent par la crainte d'accidents secondaires suggérés par les études expérimentales : fuite électrolytique urinaire, polyurie, hypoglycémie et surtout dépression respiratoire.

Néamoins quelques auteurs nancéens (Nieman, Vert) ont essayé d'explorer la possibilité de contrôler rapidement l'acidose sans surcharger l'organisme du nourrisson en sodium.

-- Selon eux l'intoxication barbiturique et salicylée constituent les meilleures indications.

-- Détresses respiratoires (maladie des membranes hyalines chez le prématuré, détresse des anoxies néo-natales, surtout pneumopathies aiguës du nourrisson associées à une insuffisance cardiaque) Le nouveau-né normal présente une acidose métabolique légère, car la fonction d'élimination rénale de H+ n'est pas encore suffisamment active. De ce fait, en cas de détresse respiratoire il se développe une acidose mixte. En outre les reins du nouveau-né sont incapables d'éliminer l'excès de sodium apporté par le bicarbonate.

Ces auteurs ont obtenu de bons résultats à la condition d'observer des règles précises :

.- le Tham 0,3 M est dilué dans du soluté salé ou glucosé. .- la posologie est calculée en fonction du déficit en base ou "base excess" : "Base excess" en mEq x 0,3 x poids en Kg x 55 % = ml de Tham 0,3M à administrer.

.- ne perfuser du Tham que lorsque le pH est inférieur à 7,25, et ne pas perfuser plus de 6 ml/Kg de Tham.

.- afin d'éviter la dépression respiratoire, ces auteurs recommandent de ne pas perfuser trop vite, ni plus de deux heures consécutifs. On peut renouveler la perfusion de Tham qu'après une pause de 4 heures si le pH demeure bas.

-- Ces auteurs ont essayé le Tham chez 3I nourrissons présentant une déshydratation aiguë avec acidose, par dyspepsie. En conclusion, les avantages théoriques du Tham seraient :

.- une correction précoce d'une acidose sévère qui retentit sur le métabolisme glucidique, et sur l'activité des catécholamines, permettant ainsi de prévenir ou de corriger

les collapsus vasculaires consécutifs à l'acidose.

.- absence de surcharge sodée.

Effectivement, le pH est corrigé dès le début du traitement et on constate une reprise rapide de la conscience chez les enfants comateux.

B.- Deuxième partie :
-o-o-o-o-o-o-o- La place du Tham dans le traitement des insuffisances respiratoires aiguës à forme asphyxique sévère des BPCO.

I) Observations des malades :

Observation n° I.

Malade âgé de 57 ans, admis le 20.5.70 pour insuffisance respiratoire aiguë sur BPCO post-bronchitique, avec carbonarcose.

Antécédents : éthylisme chronique, PCE, plusieurs épisodes de décompensation respiratoire aiguë depuis 1968.

Etat clinique à l'entrée : Encéphalopathie respiratoire avec état de confusion puis coma vigil et réactif sans signe de localisation ou de latéralisation. Encombrement, cyanose, gros foie, oligurie, TA I0/6. Ne peut tousser et cracher ("bronchoplégie"). Vomissements noirâtres.

Biologie à l'entrée : $PaCO_2$ 84 ; CO_2T. 24 mEq ; pH 7,05 ; PaO_2 30 ; SaO_2 70%. Hématies 7 millions, leucocytes II.200. Azotémie - 0,75 ; glycémie 0,50 ; Na I40 ; K 7,20.

Traitement : Intubation, Engström, Antibiotiques. Perfusion de 1l de Tham une heure après son admission, de I8 h à I0 h du lendemain. Trachéotomie au 3è jour.

Gazométrie de contrôle, faite immédiatement après la fin de la perfusion de Tham : $PaCO_2$ 65 ; CO_2T. 30,5 mEq ; pH 7,33 ; PaO_2 65 ; SaO_2 88%. Et vingt-quatre heures après : $PaCO_2$ 8I ; CO_2T. 3I mEq ; pH 7,24 ; PaO_2 54 ; SaO_2 80% ; diurèse 2,200 l ; azotémie 0,I4 ; Na I53 ; K 3,40 ; hématies 7 millions, leucocytes 6.200.

Evolution : guérison de l'accès de détresse respiratoire aiguë vers le I0.6.70, après nettoyage d'un foyer infectieux bronchopulmonaire droit important, ce qui a permis le sevrage de la ventilation artificielle. Celle-ci complètement interrompue en juillet.

Sortie le 6.8.70, après une nette amélioration de la condition respiratoire mais avec une insuffisance respiratoire importante à l'état basal (CV 70%, RT 32%) avec une hypoxémie permanente : PaO_2 60 mmHg, SaO_2 90%.

Observation n° 2.

Malade âgé de 60 ans, admis le 23.9.70 pour insuffisance respiratoire aiguë sur BPCO post-bronchitique.

Antécédents : obésité, éthylisme, bronchite chronique depuis l'âge de 20 ans, plusieurs épisodes récents de décompensation respiratoire par surinfection bronchique.

Etat clinique à l'entrée : dyspnée à prédominance respiratoire, pauses respiratoires, gros foie, oedèmes des MI, obnubilation.

Biologie : $PaCO_2$ 73 ; CO_2T. 27 mEq ; pH 7,20 ; PaO_2 28 ; SaO_2 70%. Azotémie 0,25 ; glycémie I,30 ; Na I43 ; K 5,I0 Hématies 6, 8 millions, leucocytes 8.800.

Traintement. : après un essai au Bird, trachéotomie et ventilé par Engström. Perfusion de 750 ml de Tham 0,3 M dans la Ière journée, puis de 500 ml dans la 2è journée.

Evolution immédiate : condition respiratoire stationnaire sur le plan clinique, et en partie améliorée sur le plan biologique : $PaCO_2$ 76 ; CO_2T. 30 mEq ; pH 7,3I ; PaO_2 I80 ; SaO_2 I00%.

Mais 24 heures après l'arrêt du Tham, apparition d'un flutter qui réagissait mal à la célilanide. Finalement ce flutter a entraîné OAP, hémiplégie gauche comateuse. Décès.

Observation n° 3.

Malade âgée de 4I ans, admise le 22.I2.69 pour décompensation respiratoire aiguë.

Antécédents : Tuberculose pulmonaire grave en I952, ayant laissé comme séquelles une déformation thoracique et une bronchorrhée purulente importante et récidivante.

Etat clinique à l'entrée : encéphalopathie respiratoire comateuse, encombrement et surinfection bronchiques.

Biologie : $PaCO_2$ I03 ; CO_2 T. 3I,5 mEq ; pH 7,I7 ; PaO_2 63 ; SaO_2 85 %. Azotémie 0,50 ; glycémie I,75 ; Na I65 ; K 4,20

Traitement : Trachéotomie d'emblée, Engström, 500 ml de Tham. La trachéotomie d'emblée a entraîné en fin d'intervention, un arrêt cardiaque durant 4 minutes, récupéré par MCE.

Evolution immédiate après la perfusion de Tham : conscience redevenue normale, TA II/9 sous néosynéphrine, aspirations bronchiques abondantes; PaO_2 57 ; CO_2 T. 30 mEq ; pH 7,45 ; PaO_2 80 ; SaO_2 93% .

Evolution ultérieure : sortie le I5.4.70, « état respiratoire stabilisé ».

Observation n° 4.

Malade âgé de 38 ans, atteint de BPCO post-tuberculeuse . Examen à l'entrée : insuffisance respiratoire aiguë avec IVD et obnubilation. Biologie à l'entrée : $PaCO_2$ 74 ; CO_2 T. 27 mEQ ; pH 7,I8 ; PaO_2 45 SaO_2 72%.

Traitement : trachéotomie et ventilé à l'Engström. Perfusion de 500 ml de Tham 0,3 M dans la Ière journée.

Evolution immédiate : $PaCO_2$ 56 ; CO_2 T. 30 mEq ; pH 7,39 ; PaO_2 82 ; SaO_2 94% .

Evolution ultérieure : guérison de l'accès de décompensation respiratoire aiguë.

Observation n° 5.

Malade âgé de 48 ans, atteint de BPCO post-bronchitique. Examen à l'entrée : IRA avec IVD et somnolence ; éthylisme. Biologie à l'entrée : $PaCO_2$ I03 ; CO_2 T. 28 mEq ; pH 7,07 ; PaO_2 I6 ; SaO_2 70%.

Traitement : trachéotomie + Engström. Perfusion de I.200. ml de Tham au total, dans les deux premières journées.

Evolution immédiate : $PaCO_2$ 75 ; CO_2 T. 3I ; pH 7,3I ; PaO_2 63 ; SaO_2 85%.

Evolution ultérieure : Guérison de l'accès d'IRA.

Observation n° 6.

Malade âgé de 7I ans, atteint de BPCO post-tuberculeuse . A l'entrée : IRA avec état d'obnubilation ; éthylisme.

Biologie à l'entrée : $PaCO_2$ 86 ; CO_2 T. 24 mEq ; pH 7,02 ; PaO_2 30 ; SaO_2 70%.

Traitement : intubation trachéale + Engström. Perfusion de 750 ml de Tham 0,3 M.

Evolution immédiate : $PaCO_2$ 35 ; CO_2 T. 25 ; pH 7,45 ; PaO_2 75 ; SaO_2 95%.

Evolution ultérieure : décès.

Observation n° 7.

Malade âgé de 72 ans , atteint de BPCO post-bronchitique. A l'entrée : IRA avec encéphalopathie respiratoire comateuse.

Biologie à l'entré 93 ; CO_2 T. 30 mEq ; pH 7,16 ;
PaO_2 74 ; SaO_2 90%.
Traitement : trac Engström. Perfusion de 750 ml
de Tham 0,3 M.
Evolution immédi 52 ; CO_2 T. 32 mEq ; pH 7,45 ;
PaO_2 62 ; SaO_2 88%.
Evolution ultéri ison de l'accès d'IRA.

Observation n° 8.

Malade âgé de 72 nt de BPCO post-bronchitique .
A l'entrée : accès d'IRA avec égie", IVD, collapsus, encépha-
lopathie respiratoire comateu
Biologie à l'entré 105 ; CO_2 T. 28 mEq ; pH 7,07 ;
PaO_2 64 ; SaO_2 70%.
Traitement : tr Engström. Perfusion de 1,250
ml de Tham 0,3 M dans les de journées.
Evolution immédia 64 ; CO_2 T. 30 mEq ; pH 7,37 ;
PaO_2 94 ; SaO_2 95%.
Evolution ultérie le décès.

Observation n° 9.

Malade âgé de 6 nt de BPCO compliqué d'un ab -
cès pulmonaire. Examen à l'en respiratoire, arrêt cardiaque.
Biologie à l'entré 2 73 ; CO_2 T. 27 mEq ; pH 7,19 ;
PaO_2 81 ; SaO_2 92%.
Traitement : In ngstroöm - 1.000 ml de Tham
0,3 M. Evolution immédia 2 74 ; CO_2 T. 30 mEq ; pH 7,28 ;
PaO_2 77 ; SaO_2 92%. Décès rap

Observation n° 10.

Malade âgé de 53 int de BPCO post-bronchitique ,
compliqué d'un pneumothorax comateux à l'entrée.
Biologie à l'entré 2 95 ; CO_2 T. 29 mEq ; pH 7,13 ;
PaO_2 83 ; SaO_2 92%.
Traitement : trac Engström - 500 ml de Tham 0,3M
Evolution : Pa 2 T. 31 ; pH 7,29 ; PaO_2 82 ;
SaO_2 92%. Décès rapide.

+ Observations des ventilés au Bird :

Observation n° 11.

Malade âgé de int de BPCO post-bronchitique ,
avec IVG associée. Encéphalopa tade I et agitation.
Biologie à l'entré 2 70 ; CO_2 T. 28 mEq ; pH 7,25 ;
PaO_2 50 ; SaO_2 70%.
Traitement : Intu Bird. Perfusion de 2.750 ml de
Tham 0,3 M en dose fractionnée jours.
Evolution : Pa 2 T. 29 ; pH 7,38 ; PaO_2 60 ;
SaO_2 80%; Evolution ultérieu rison de l'accès d'IRA.

Observation n° 12.

Malade âgé de 70 int de BPCO avec asystolie et
collapsus à l'entrée. Conscie rée.
Biologie à l'entr 2 72 ; CO_2 T. 28 mEq ; pH 7,23 ;
PaO_2 73 ; SaO_2 91%.
Traitement : Bir le Tham.
Evolution : Pa 2 T. 31 ; pH 7,33 ; PaO_2 70 ;
SaO_2 90%. Evolution ultéri rison de l'accès d'IRA.

Observation n° I3.

Malade âgé de 67 ans, atteint de BPCO, asystolie et hémiplégie associées. Encéphalopathie au stade I à l'entrée.

Biologie à l'entrée : $PaCO_2$ 60 ; CO_2T. 26 mEq ; pH 7,I9 ; PaO_2 40 ; SaO_2 70%.

Traitement : Intubation + Bird ; 250 ml de Tham.

Evolution : $PaCO_2$ 59 ; CO_2T. 26 ; pH 7,24 ; PaO_2 58 ; SaO_2 86%. Décès.

Observation n° I4.

Malade âgé de 83 ans, atteint d'insuffisance respiratoire chronique, avec hypertension à I8/I0 et asystolie associées.

Biologie à l'entrée : $PaCO_2$ I00 ; CO_2T. 30 mEq ; pH 7,I3 ; PaO_2 49 ; SaO_2 75%.

Traitement : trachéotomie + Bird ; 500 ml de Tham.

Evolution : $PaCO_2$ 48 ; CO_2T. 30 ; pH 7,48 ; PaO_2 5I ; SaO_2 83%. Décès.

Observation n° I5.

Malade âgé de 6I ans, atteint de BPCO post-bronchitique, avec plusieurs épisodes d'IRA dans les antécédents. Etat clinique à l'entrée : cyanose, thorax rigide, murmure vésiculaire inaudible, CPC avec IVD, gros foie et OMI, état confusionnel, surinfection bronchique.

Biologie à l'entrée : $PaCO_2$ 83 ; CO_2T. 32 mEq ; pH 7,29 ; PaO_2 96 ; SaO_2 93% ; azotémie I,I6 ; hématies 8,7 millions ; glycémie I kaliémie 5,20

Traitement : ventilation assistée au Bird, AB, 500 ml de Tham. Puis trachéotomie au troisième jour.

Evolution immédiate : régression nette de l'obnubilation ; $PaCO_2$ 73 ; CO_2T. 36 ; pH 7,40 ; PaO_2 42 ; SaO_2 70% ; azotémie 0,40 ; kaliémie 4,30 ; glycémie 0,80.

Evolution ultérieure : au 6è jour, appatition de poussées hypertensives, des oedèmes des MI et des MS, aggravation de l'état respiratoire avec pH à 7,28. Décès brutal dans un tableau d'OAP.

2) Discussion.

Problème : le Tham est-il utile dans le traitement de l'insuffisance respiratoire aiguë asphyxique sévère ?

a) - Sur l'hypertension artérielle pulmonaire.

Chez le chien, l'injection dans l'oreillette droite d'acide lactique en provoquant une baisse de la pH de 7,34 à 7,I8 n'entraîne qu'une hausse de la $\overline{PAP}$ que de I2 à I5 mmHg ; l'injection de HCL en baissant la pHa de 7,27 à 7,00, n'entraîne qu'une hausse de la $\overline{PAP}$ que de I2 à I7 mmHg (Bergofsky).

Moret dans une série de 9 épreuves d'acide lactique chez 4 animaux, a constaté d'une part une hausse également minime — et réversible sous perfusion de Tham — de la $\overline{PAP}$, et d'autre part une baisse de la $\overline{PAP}$ 4 fois sur 9 ; cet auteur n'a pas répété ses expériences sous hypoxémie.

R. Harvey a étudié l'influence d'une perfusion de HCL 0,3 M sur la circulation pulmonaire des malades présentant une BPCO ; il a montré que si la SaO_2 est inférieure à 90%, l'on observe une élévation de la $\overline{PAP}$; si la SaO_2 est supérieure à 90%, l'on n'observe pas toujours d'augmentation de la $\overline{PAP}$ au cours de l'acidose provoquée.
E. Housley en provoquant chez les bronchiteux chroniques peu hypoxémiques, une acidose métabolique aiguë (pH toujours supérieure à 7,30) par

perfusion dans l'oreillette droite de 0,5 M d'HCL, a constaté une augmentation du débit sanguin pulmonaire sans modification des pressions pulmonaires et donc une diminution des résistances vasculaires pulmonaires ; ce n'est que chez les bronchiteux chroniques plus nettement hypoxémiques que la perfusion de HCL provoque une élévation modérée de la $\overline{PAP}$.

Selon Bergofsky, la respiration de mélanges gazeux enrichis en CO_2 ne modifie pas la $\overline{PAP}$ chez l'homme normal, mais elle peut entraîner une HTAP s'il s'agit de sujets atteints de maladies pulmonaires. Ainsi, pour certains auteurs, chez les malades en état d'acidose la $\overline{PAP}$ est plus sensible à l'hypoxémie (M. Ferrer).

Au contraire, A. Lockhart, après cathétérisme des cavités droites de 15 sujets en décompensation respiratoire aiguë asphyxiques ($\overline{S}aO_2$ 65,9% ; $\overline{P}aCO_2$ 60,6 ; $[H+]_a$ 47,2 nanoEquivalent/l), n'a pas retrouvé par calcul statistique cette notion classique de potentialisation par l'acidose hypercapnique des effets de l'hypoxémie sur la $\overline{PAP}$. Il a surtout noté que cette HTAP est de nature essentiellement fonctionnelle, et que la réversibilité de l'HTAP accompagne la disparition de l'acidose hypercapnique et l'amélioration considérable de l'hypoxémie.

De même, M. Bertrand a montré la grande labilité de l'HTAP chez ces sujets. En particulier chez un patient, sous ventilation assistée avec l'appareil SF4 apparaît une diminution très importante de la PAP_s de plus de 70 mmHg à 40 mmHg ; sous l'influence de l'encombrement, la PAP_s atteint de nouveau près de 70 mmHg, pour diminuer à nouveau après trachéotomie et ventilation assistée efficace. La mesure simultanée du débit cardiaque montre que dans ces conditions, les résistances artérielles pulmonaires varient peu et que la réduction de l'HTAP est essentiellement liée à une diminution très significative (1/3) du débit cardiaque. Il a semblé à cet auteur que l'hypoxémie était peut-être le phénomène prédominant car il existait une variation concomittante de la PAP et de la PaO_2 alors que la $PaCO_2$ et le pHa restaient constants.

En conclusion, l'acidose en elle-même n'est probablement pas un facteur important de vasoconstriction pulmonaire et d'HTAP fonctionnelle chez les BPCO en décompensation aiguë asphyxique ; cependant son effet de potentialisation, en particulier de l'hypoxémie, doit être tenu compte.

b)- Les troubles du rythme et de la conduction, au cours d'IRA.

Leur pathogénie reste obscure. Warembourg trouve qu'il existe une corrélation statistique étroite entre les très fortes désaturations oxyhémoglobinées constatées chez tous ses malades et l'apparition des troubles du rythme, en particulier auriculaires ; cependant le rôle de l'hypoxémie n'est pas exclusif, et selon lui l'atteint coronarienne antérieure de ses malades, le plus souvent âgés, doit être tenue compte ; enfin les rôles respectifs de l'acidose modérée, de l'hypercapnie, de la distension auriculaire droite, des digitaliques ont été également suspectés sans qu'il soit possible de conclure. Sadoul a pensé au rôle possible d'hypokalicytie. Ces études descriptives n'ont pas indiqué si l'effet de l'hypoxémie est direct ou lié à l'acidose résultant de l'hypoxie cellulaire.

Selon Carli , la grande acidose respiratoire détermine en l'absence d'hyperkaliémie des modifications du tracé électrique assez voisines de celles-ci : réduction des rythmes ectopiques, surtout dé -

-pression de la conduction auriculo-ventriculaire, et retard intraventriculaire monstrueux par effondrement de la contractilité du myocarde, lié à l'anoxie cellulaire profonde. Cependant, en général l'acidose est en étroite relation avec l'hyperkaliémie, et on considère que la réduction de 0,IU de pH majore la kaliémie de I mEq/l. Selon Carli, l'acidose potentialise les conséquences de l'hyperkaliémie, en particulier elle majore ses effets sur la conduction. Selon cet auteurs, le lactate molaire (environ I00 ml) a un effet plus rapide sur les grands troubles de conduction des grandes acidoses, que le Tham.

c)- La contractilité du myocarde.

c') Lockhart a trouvé l'index cardiaque augmenté (valeur moyenne 4,20 l/mn/m^2) chez tous ses I5 sujets présentant une décompensation respiratoire aiguë modérée sur BPCO ($\overline{S}aO_2$ 65,9% ; $\overline{P}aCO_2$ 60,6 ; $[H+]_a$ a 47,2 nanoEquivalent/l) ; la fréquence cardiaque est peu augmentée (moyenne I00/mn) ; le volume systolique n'est pas abaissé (moyenne 42,3 ml/ systole/m^2). Cette augmentation de l'index cardiaque s'explique par le volume systolique qui reste normal malgré la tachycardie, traduisant l'augmentation de la contractilité du myocarde.

c'') Dans les grandes acidoses respiratoires, Carli trouve par contre une dépression de la contractilité du myocarde. Cette différence d'effets selon le degré de l'acidose respiratoire sur la fonction cardiovasculaire a déjà été constaté par Nahas dans ses études expérimentales de l'acidose respiratoire aiguë par le procédé de "l'apnée en milieu oxygène" ; Nahas a constaté qu'au cours de "l'apnée en milieu oxygène", apparaît une stimulation initiale du système sympathosurrénalien, suivie de dépression cardio-circulatoire : bradycardie progressive, chute de la tension artérielle et collapsus circulatoire.

En outre, les concentrations plasmatiques de H+ et de K+ sont indissociables de celles de Na+ et de Ca++ ; il est nécessaire d'évaluer le tracé ECG en le resituant au sein d'un bilan biologique d'ensemble. En effet l'hyponatrémie est fréquente au cours des IRC en détresse respiratoire. Si l'hyponatrémie isolée n'altère pas de façon significative l'électrocardiogramme, théoriquement elle diminue l'amplitude, la rapidité d'ascension et la durée du potentiel d'action, et elle potentialise les retards de conduction de l'hyperkaliémie ; chez l'animal et en clinique, l'élévation de la natrémie (perfusion de lactate de sodium molaire) prévient ou combat très rapidement les effets de l'hyperkaliémie (retard de conduction auriculo-ventriculaire et intraventriculaire, hyperexcitabilité du myocarde, hyposystolie ventriculaire).

d)- Les manifestations neuro-psychiques.

Le cerveau étant un organe essentiellement aérobie, consommant de l'oxygène pour la transformation du glucose en $CO_2 + H_2O$, le rôle de l'hypoxémie dans les désordres nerveux était admis depuis longtemps, en particulier l'hypoxémie provoque une vasodilatation artériolaire entraînant une augmentation du débit sanguin cérébral, et une augmentation de l'extraction de l'oxygène du sang. Cependant Katz insiste sur les études cytochimiques faites lors de l'hypoxie, qui montraient une fuite d'ions H+ de la mitochondrie vers le cytoplasme ; cet auteur pense que cette fuite d'ions H+ dans le cytoplasme joue un rôle important dans les perturbations neuro-psychiques.

D'un autre côté, il est difficile de différencier les responsabilités respectives de l'hypercapnie et de l'acidose dans la création des désordres nerveux. Les variations de ces paramètres ne sont pas toujours simultanées. F.Lamisse pense que si leurs variations sont -

simultanées, il a cependant observé des malades présentant des désordres neuro-psychiques majeurs qui avaient un pHa normal, une $PaCO_2$ et un CO_2 total élevés ; J.Lissac a constaté que l'action de dépression respiratoire du CO_2 total est nette lorsqu'il dépasse 90 volumes. De même Ph. Darcet a constaté que pour une même hypercapnie, à 75 mmHg par exemple, certains sont en acidose décompensée profonde et sont en coma, tandis que d'autres sont presque ambulatoire et sont en acidose compensée.

D.S. Meyer pense que l'acidose hypercapnique est surtout néfaste par l'acidose cellulaire cérébrale qu'elle entraîne. Dans ses travaux expérimentaux sur le singe, cet auteur constate que la normalisation du pHa et de la $PaCO_2$ après hypercapnie provoquée, laisse persister pendant un certain temps une acidose cellulaire cérébrale ; lorsque celle-ci est corrigée par l'administration de bicarbonates, même s'il persiste une $PaCO_2$ élevée, l'électroencéphalogramme se normalise parallèlement au pH cellulaire cérébral. Des études cytochimiques ont montré que l'hypercapnie, par l'acidose cellulaire cérébrale qu'elle entraîne crée un cercle vicieux par persistance de la diminution de la captation d'oxygène par les cellules cérébrales, par l'inhibition de l'anhydrase carbonique, enfin par la destruction des protéines des mitochondries support des ions H+ et par la destruction des enzymes respiratoires mitochondriales ("pompe à sodium") ; si la normalisation de l'hématose tarde trop, le fonctionnement de cette "pompe à sodium" peut être définitivement atteint, les anomalies de l'électroencéphalogramme sont alors irréversibles. La constation d'un retard de l'amélioration des signes électroencéphalographiques après correction des troubles de l'hématose (mais sans correction de l'équilibre acide-base) pourrait ainsi s'expliquer par la persitance d'une acidose cellulaire cérébrale et des perturbations de la "pompe à sodium".

Il reste un fait paradoxal jusqu'ici inexpliqué : pour un même pH_a abaissé, les altérations de la conscience sont nettement plus fréquents pour un insuffisant respiratoire en acidose que pour une acidose métabolique. Ainsi les comas diabétiques acido-cétosiques chez des sujets jeunes, qui ont souvent des pH_a qui descendent jusqu'à 6,90 et qui néanmoins ont encore un état de conscience relativement conservé, sont en grand contraste avec les emphysèmateux en coma profond avec un pH à 7,10.

En conclusion, s'il est difficile d'évaluer de façon différenciée les relations existant entre les signes cliniques neuro-psychiques et l'hypoxie et l'hypercapnie lors d'une poussée de décompensation, on peut penser que les actions directes de l'hypoxie et de l'hypercapnie sur l'hémodynamique cérébrale ne sont pas seules en cause et qu'il faut également tenir compte de leur conséquences sur les cellules cérébrales (acidose cellulaire cérébrale).

e)- Les manifestations rénales.

Legrain et la majorité des auteurs s'accordent pour penser que dans le coeur pulmonaire chronique en décompensation aiguë avec signes cliniques d'insuffisance cardiaque droite, l'atteinte rénale consiste en une insuffisance rénale foctionnelle due à une chute du débit sanguin rénal contrastant avec l'augmentation fréquente du débit cardiaque.

e') Sur le plan expérimental comme sur le plan clinique, le rôle de l'hypoxémie paraît primordial pour la majorité des auteurs. Gross et Sadoul ont constaté que l'insuffisance rénale fonctionnelle est constante lorsque la SaO_2 est inférieure à 80% quelle que soit l'hypercapnie, et qu'à l'inverse ils n'ont pas observé de chute de la diurèse après oxygénation de leurs malades même si l'hypercapnie augmente.

e'') En pratique clinique, l'hypercapnie coexiste en général avec l'acidose et il est difficile de différencier leurs actions respectives sur les fonctions rénales. Rapin a observé certaines acidoses, avec pH jusqu'à 7,00, qui ne s'accompagne pas de défaillance rénale ;

; Pour Gross et Sadoul il n'existe aucune relation entre les variations du pH et celles des clearances rénales.

f)- Sur les fonctions hépatiques et les fonctions cortico-surrénaliennes, sur la coagulation, sur les hémorragies et les ulcérations digestives, nous n'avons pas connaissance de travaux conçernant l'influence éventuelle de l'acidose sur ces différentes fonctions et organes. La part de l'hypoxémie paraît prédominante dans la pathogénie de ces différents troubles au cours de l'asphyxie aiguë.

CONCLUSION

-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-

Par rapport au lactate de sodium et au bicarbonate de sodium, le Tham est particularisé par un pK élevé (à 7,84), un effet alcalotique mixte, une pénétration intracellulaire plus importante, une quasi-absence de sodium, une diurèse osmotique. Il comporte les inconvénients d'être hypoglycémiant et d'être dépresseur respiratoire, surtout lorsqu'il est perfusé de manière trop vite et trop prolongée.

Dans le cadre particulier de l'insuffisance respiratoire aiguë à forme asphyxique sévère survenant chez les insuffisants respiratoires chroniques, l'action tampon du Tham est de nature symptomatique ; elle ne se superpose pas avec le traitement physiopathologique par ventilation artificielle, encore moins avec le traitement du facteur déclenchant et avec le traitement préventif. L'action alcalinisante symptomatique du Tham paraît indiquée lorsque, d'une part, le traitement physiopathologique par ventilation artificielle s'avère insuffisante pour ramener le pH dans les limites de la normale et lorsque, d'autre part, l'acidose respiratoire aiguë est très profonde et entraîne par elle-même ses propres conséquences de dépression cardio-circulatoire.

BIBLIOGRAPHIE

-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-

(acidose hypercapnique aiguë des BPC)

-- Adler S., Roy A., Relman A.S. : Intracellular acid-base regulation. J. of clin. Invest. (44), 2I, I965.

-- Bismuth C., Pocidalo J.J. = Conduite à tenir devant une acidose métabolique, in : Journées de réanimation neuro-respiratoire de l'hôpital Claude-Bernard. Arnette éd. Paris I966., p.95- III.

-- Bismuth C. = Lactate, bicarbonate ou trishydroxyméthylaminométhane (Tham) ? E.M.C.- Thérapeutique : Insuffisance rénale aiguë , I968 ; 25.360.AI0.

-- Carli A., Robin M., Monsalier J.F. = Troubles de la conduction intracardiaque révélateurs d'une hyperkaliémie. Coeur et médecine Interne. I970, (I3), p. I07.

-- Carmeliet E. : Coeur et potassium. Aspects électro-physiologiques . Coeur et médecine Interne. I973, (I2), p. 56I.

-- Cartier F., Pocidalo J.J. : Traitement des états asphyxiques de l' insuffisance respiratoire chronique (emphysème et bronchite chronique). Coeur et médecine Interne. Janvier I965. p.I0I-I08

-- Clowes G.H. et Coll : Effets of acidosis ou cardiovascular function in surgical patients. Annals of surgery. I96I, (I54) p.524-552

-- Darcet Ph. et Coll. = Traitement de l'acidose respiratoire par le Tham. A propos de 36 observations. Annales de l'Anesthésiologie Française. Juillet I966, p. 625-630.

-- Enson Y. et Coll = The influence of hydrogen ion concentration and hypoxia on the pulmonary circulation. J. of Clin. Invest.I964 (43), p. II46.

-- Galy P., Loire R. = Considérations anatomo-pathologiques sur l'hypertension pulmonaire et les lésions vasculaires au cours de la bronchopneumopathie dyspnéisante obstructive. Bull. Physio-path-Respir. I968, (4), p. 307-327.

-- Gay R., Gross A. = Les modifications de l'équilibre acido-basique dans le traitement de l'hypercapnie. Bull. Physio-path. Respir. I965, (I), 358-373.

-- Goulon M., Margairaz A. : Bases physiopathologiques des comas respiratoires. Pathologie et Biologie. I962, (I0), 463-47I.

-- Gross A., Schrijen F., Mangin J.P., Sadoul P. : Nouvelles données concernant les fonctions rénales au cours des insuffisances respiratoires aiguës des pulmonaires chroniques. Lille Médical. I966, (11), I04-I08.

-- Katz G. = l'encéphalopathie aiguë des insuffisances respiratoires chroniques. Thèse méd. Bordeaux I964.

-- Laval P. et Coll. = la défaillance cardiaque terminale chez les insuffisants respiratoires. J. Franc. Méd. Chir. thorac. I965, (I9), 453.

-- Legrain M. et Coll. = les fonctions rénales dans l'insuffisance - respiratoire chronique. Etude des effets de la ventilation assistée ; in : Actualités néphrologiques de l'hôpital Necker. I966. Flammarion éd. p.223-244.

-- Letac B., Labrousse J., Lissac J. = Les troubles du rythme cardiaque lors des poussées asphyxiques de la grande insuffisance pulmonaire chronique. Coeur et Médecine Interne. I969,(8) , p. 87-95.

-- Lissac J. et Coll = Les survies à long terme après réanimation pr insuffisance respiratoire chronique ; in : Réanimation et - médecine d'urgence I972. Expansion éd. p. 276-292.
-- Lockhart A., Tsareva M., Schrijen T., Sadoul P. : Etudes hémodynamiques des décompensations respiratoires aiguës des broncho-pneumopathies chroniques. Bull. Physio-path. Respir. I967 , (3), 645.
-- Perret Cl. et Coll = Le traitement des malades pulmonaires chroniques en hypercapnie aiguë égale ou supérieure à 70 mmHg. Bull. Physiopath. Respir. I965, (I), 405-4I9.
-- Sadoul P. et Coll = Signes cliniques de l'insuffisance respiratoire grave. Le Poumon et le Coeur. I963 (I9), p. 745.
-- Sadoul P. et Coll = Le traitement de l'insuffisance aiguë des pneumopathies chroniques ; in : Problèmes de réanimation, 2è série, I962, Doin éd., p. 525-599.
-- Sadoul P. et Coll = Traitement par ventilation instrumentale de I00 cas d'insuffisance respiratoire aiguë sévère ($PaCO_2$ supérieure ou égale à 70 mmHg) chez des pulmonaires chroniques. Bull. Physio-path. Respir. I965,(I), p. 489-505.
-- Scebat L. = Vasomotricité pulmonaire. Archives mal. coeur I96I., suppl.I., p.I5.
-- Van Ypersel de Strihou C. = Bases physiopathologiques des traitements diurétiques dans l'acidose respiratoire. Bull. Physio-path. Respir. I967, (3), p. 25-35.
-- I4ès Journées de Pneumo-phtisiologie, hôpital Laënnec, mai I97I : Pronostic des poussées d'insuffisance respiratoire aiguë, selon le retentissement uscéral du syndrome hypoxie-hypercapnie. Sem. Hôp. (informations), 2 juin I97I, p. 22-23.
-- Zimmermann W.E. : Hypoxie, produits du métabolisme et déplacement de l'équilibre acido-basique lors des brûlures graves ainsi que leurs effets sur l'irrigation sanguine du rein. Urgences Méd. Chir. T. II. N° 5 Sept-Oct I965. p. 545-576.

BIBLIOGRAPHIE EXHAUSTIVE DANS :

-- Aviado D.M. = The lung circulation. Physiology and Pharmacology . Pergamon press. I965.
-- Actualités de Physiologie pathologique, 3è série : Régulation de l'équilibre acido-basique. Masson éd. I970.
-- Les Acidoses métaboliques, in : Problèmes actuels de réanimation., I966. Arnette édition.
-- Entretiens de Physio-pathologie respiratoire, 6è série, Nancy I964 L'acidose hypercapnique des pulmonaires chroniques. G.V. éd.
-- Entretiens de Physio-pathologie respiratoire, 7è série, Nancy I967 Perturbations circulatoires secondaires à l'insuffisance respiratoire. Gauthiers Villars édition.
-- Lamisse F. : Décompensation respiratoire aiguë et souffrance viscérale diffuse au cours des bronchopneumopathies chroniques. Douard édition I968.
-- Sadoul P., Mollaret P., Cara M. : 32è Congrès français de médecine, Lausanne I959 : Traitement de l'insuffisance respiratoire. Masson édition.
-- Scebat L. et Coll. = L'hypertension artérielle pulmonaire. Revue de médecine. Numéro international. 8 avril I974.
-- Symposium sur les atteintes viscérales aux cours des détresses aiguës des insuffisances respiratoires chroniques. Lille Méd. 1966 (11), tout le numéro.